Münster 1937 No 121 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.

Über die Beeinflussung der Digilanidwirkung durch Coffein und Theobromin.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.

Vorgelegt von
Bernhard Rave
aus Münster / Westf.

1936

Gedruckt in der Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Professor Dr. K. W. Jötten

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Durch Stoll und Kreis[1]) sind im Jahre 1933 die Glukoside aus Digitalis lanata in ihrem chemischen Aufbau sichergestellt worden. Ihnen gelang die Reindarstellung dreier Glukoside, denen sie die Namen A, B und C gaben. Diese drei Glukoside finden in einem konstanten Mischungsverhältnis unter dem Namen Digilanid therapeutische Anwendung. Die Glukoside der Digitalis lanata unterscheiden sich von den Glukosiden der Digitalis purpurea in doppelter Beziehung. Zunächst enthalten sie einen Glukoserest mehr als die entsprechenden Verbindungen aus Digitalis purpurea, und nach deren Abspaltung verbleibt ein Glukosid, das eine Acetylgruppe enthält. So entsteht aus Digilanid A ein Molekül Glukose, ein Acetyldigitoxin. Diese Verschiedenheit im Aufbau legt die Möglichkeit nahe, daß sich die Lanatastoffe auch in ihrer Wirkung von den Purpureastoffen unterscheiden. Die klinischen Versuche, die Hochrein und Lechleitner[2]) 1933 mit Digilanid anstellten, ergaben seine gute therapeutische Verwendungsmöglichkeit. Besondere Eigenarten des Digilanids gegenüber anderen Digitalispräparaten wurden dabei nicht festgestellt. Am Krankenbett entscheidet der einzelne Krankheitsfall je nach der Dringlichkeit über das Mittel der Wahl, und es wird nicht Aufgabe des Klinikers sein können, Herzmittel mit digitalisartiger Wirkung nach Besonderheiten in ihrem Erscheinungsbilde zu prüfen. Ob Digitalispräparate, Strophantin oder Scillaren gegeben werden müssen und welches von diesen am günstigsten wirkt, kann zur Zeit nur am Einzelfall hinsichtlich der unterschiedlichen kumulierenden Wirkung der betreffenden Applikationsart, sowie mit Rücksicht auf die Schnelligkeit des verlangten Wirkungseintritts entschieden werden. Eine Reihe von Beobachtungen aus dem hiesigen Institut, welche die gleichzeitige Einwirkung von Purinen zum Gegenstand hatten, haben nun wesentliche Unterschiede im Verhalten der einzelnen Glukoside zu den Purinen ergeben. Bodeewes[3]) fand, daß große Coffeingaben bei

[1]) Stoll u. Kreis: Münch. med. Wo. 1933, Nr. 19, S. 723.
[2]) Hochrein u. Lechleitner: ebenda 1933, Nr. 19, S. 727.
[3]) Bodeewes: Inaugural-Dissertation, Münster 1935.

gleichzeitiger Einwirkung von Strophantin oder Digipurat die Toxizität dieser herzwirksamen Mittel wesentlich steigerten, während kleine Gaben Coffein die schädigende Wirkung abschwächten. Ein ähnliches Verhalten fand er bei Theobromin und gleichzeitiger Strophantin- oder Digipuratanwendung. Zugleich stellte er fest, daß zur Strophantinentgiftung eine größere Dosis Coffein notwendig war als beim Digipurat. Die Versuche wurden mittels intravenöser Dauerinfusion nach Hatcher bei Katzen, die vorher mit Coffein oder Theobromin in verschiedenen Dosen vorbehandelt waren, durchgeführt. Fasselt[4]) konnte nachweisen, daß es sich mit dem Scillaren anders verhält. Er fand bei der gleichen Versuchsanordnung, daß kleine und große Gaben Coffein stets zu einer gesteigerten Giftwirkung führten, jedoch ergab sich auch hier, daß große Gaben Coffein die Scillarenwirkung mehr beschleunigen als kleine. Dieses gegensätzliche Verhalten der verschiedenen Glukoside fand seine Aufklärung durch die Untersuchung der intermediären Vorgänge beim Zuckerabbau im Körper. Es zeigte sich nämlich, daß bei gleichzeitiger Anwesenheit von Coffein einerseits und der Glukoside in ihren verschiedenen Mischungs- und Aufbauverhältnissen andererseits wesentliche Unterschiede gegenseitiger Beeinflussung zu Tage traten. So konnte Schäfer[5]) zeigen, daß die Hemmung der Milchsäurebildung durch hohe Strophantin-Konzentrationen bei gleichzeitiger Anwendung niedriger Coffein-Konzentrationen verringert wird, während hohe Coffeindosen die hemmende Wirkung des Strophantins nicht unwesentlich erhöhen. Dopmeier[6]) fand dagegen beim Scillaren, das allein gegeben in hoher Konzentration ebenso wie Strophantin die Milchsäurebildung hemmt, in niedriger Konzentration die Milchsäurebildung steigert, sowohl bei kleinen wie bei großen Dosen Coffein eine deutliche Wirkungssteigerung, d. h. eine vermehrte Hemmung der Milchsäurebildung. In der Wirkung niedriger und hoher Coffein-Konzentrationen mit Strophantin und Scillaren auf den intermediären Stoffwechsel besteht also ein deutlicher Unterschied. Die von Schäfer und Dopmeier gefundenen Ergebnisse stehen also in vollem Einklang mit den Feststellungen von Bodeewes und Fasselt bei Versuchen an Katzen. Das Digilanid hat nun im chemischen Aufbau mit dem Scillaren gemeinsam, daß es um ein Glukosemolekül reicher ist als die Purpureaglukoside und das Strophantin. Vielleicht sind die letzteren nicht die in der Pflanze präformierten Ursprungsformen, während Scillaren und Digilanid in ihrer genuinen Form vorliegen. Trotzdem also eine gewisse chemische Verwandschaft dem Scillaren und Digilanid eigen

[4]) Fasselt: Inaugural-Dissertation, Münster 1935.
[5]) Schäfer: ebenda 1934.
[6]) Dopmeier: ebenda 1934.

ist, war nicht mit Sicherheit zu erwarten, daß die Wirkungsweise des Digilanids nach vorherigen Coffeingaben ähnlich der des Scillarens sein würde. Denn wir haben oben schon erfahren, daß die einzelnen Glukoside deutliche Unterschiede in ihrer Wirkung gegenüber verschieden hohen Coffein-Konzentrationen aufweisen. Die Beantwortung der Fragen, wie sich nun das Digilanid verhält, war die Aufgabe der vorliegenden Arbeit.

Die Versuche wurden nach der Hatcherschen Methode an Katzen durchgeführt. In Äthernarkose wurde eine Dauerinfusion der Digilanidlösung angewandt. Die Erfahrungen von Wiethaup[7]), Fasselt und Bodeewes ließen es angebracht erscheinen, nur Tiere zu verwenden, die nicht unter 2 kg und nicht über 4 kg wogen. Außer den Normalversuchen, die die Digilanidwirkung festlegen sollten, wurden mehrere Versuchsreihen durchgeführt, bei denen Coffein und Theobromin in verschieden starken Konzentrationen den Versuchstieren intramuskulär gegeben wurden, um die Änderung der Digilanidtoxizität durch diese Stoffe zu prüfen. Die Normalversuche wurden mit einer 4%igen Digilanidlösung in der Weise durchgeführt, daß in der Minute $^1/_2$ ccm der Lösung einlief. So konnte die für den Herzstillstand notwendige Digilanidmenge bestimmt werden. Dabei wurden folgende in Tabelle I angegebenen Ergebnisse erzielt.

Tabelle 1

Normalversuche.

Lfd. Nr.	Geschlecht	Gewicht	Zeit	ccm	ccm auf 1 kg	g
1	weibl.	2815	78	39	13,8	0,552
2	weibl.	2040	58	29	14,2	0,568
3	männl.	2935	82	41	14,0	0,560
4	männl.	3675	98	49	13,3	0,532
5	weibl.	2160	68	34	15,7	0,628
6	männl.	2740	76	38	13,8	0,552
7	männl.	2160	64	32	14,8	0,592
8	weibl.	2470	74	37	14,9	0,596
		Durchschnitt:			14,3	0,572

[7]) Wiethaup: Arch. f. exp. Path u. Pharm. Bd. 168, S. 554, 1932.

Die gefundenen Ergebnisse von 8 Versuchen zeigen eine gute Übereinstimmung. Der Maximalwert beträgt 15,7 ccm pro Katze, der Minimalwert 13,3 und der Durchschnittswert 14,3.

Bei den nächsten Versuchen wurde 20 Minuten vor Beginn der Digilanidinfusion 1 ccm einer 5 %igen Coffeinum-natrium-salizylicum-lösung = 0,05 g intramuskulär gegeben. Dabei wurden die in Tabelle II angeführten Ergebnisse gefunden.

Tabelle 2

Versuche mit 0,05 g Coffeinum-natrium-salizylicum.

Lfd. Nr.	Geschlecht	Gewicht	Zeit	ccm	ccm auf 1 kg	g
1	weibl.	2620	70	35	13,3	0,532
2	männl.	3125	72	36	11,5	0,460
3	männl.	2145	50	25	11,6	0,464
4	weibl.	2530	68	34	14,6	0,584
5	weibl.	2725	70	35	12,8	0,512
6	weibl.	2130	60	30	14,0	0,560
			Durchschnitt:		12,9	0,518

Maximalwert 14,6 ccm pro kg Katze, Minimalwert 11,5; Durchschnitt 12,9 ccm.

Aus Tabelle II geht deutlich hervor, daß die Digilanidtoxizität durch kleine Gaben von Coffeinum natrium-salzylicum (0,05 g) wesentlich erhöht wird. Gegenüber den Normalversuchen ergibt sich eine etwas größere Streuung.

Bei der folgenden Versuchsreihe wurde den Tieren 2 ccm einer 5 %igen Coffeinum natr. salizyl.-Lösung = 0,1 g injiziert. Die gefundenen Werte sind in der Tabelle III angeführt.

Tabelle 3

Versuche mit 0,1 g Coffein.

Lfd. Nr.	Geschlecht	Gewicht	Zeit	ccm	ccm auf 1 kg	g
1	männl.	3630	76	38	10,4	0,416
2	weibl.	2800	66	33	11,7	0,468
3	männl.	3010	76	38	12,6	0,504
4	männl.	1970	48	24	12,1	0,484
5	weibl.	2735	62	31	11,3	0,452
		Durchschnitt:			11,6	0,464

Maximalwert 12,6 ccm pro kg Katze, Minimalwert 10,4; Durchschnitt 11,6.

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, hat die Digilanidtoxizität bei Coffeindosen von 0,1 g weiterhin zugenommen, aber nicht in dem Maße, wie es Fasselt beim Scillaren und Bodeewes beim Digipurat gefunden haben.

Tabelle IV gibt die Ergebnisse wieder, die nach Injektion von 0,25 g Coffein. natr. salizyl. erzielt wurden.

Tabelle 4

0,25 g Coffein.

Lfd. Nr.	Geschlecht	Gewicht	Zeit	ccm	ccm auf 1 kg	g
1	weibl.	2030	48	24	11,8	0,472
2	weibl.	1640	36	18	10,9	0,436
3	männl.	2170	46	23	10,1	0,424
4	männl.	2420	50	25	10,3	0,412
		Durchschnitt:			10,9	0,436

Maximalwert 11,8 ccm pro Katze, Minimalwert 10,3; Durchschnitt 10,9.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die Digilanidtoxizität nach höheren Coffeingaben sehr viel geringer zunimmt. Bei 0,1 g Coffein betrug der Durchschnitt 11,6 und bei 0,25 g 10,9. Die letale Dosis ist damit nur um 0,7 ccm pro kg Katze größer. In den folgenden beiden Versuchsreihen wurde unter gleichen Bedingungen wie vorher anstelle des Coffein. natr. salyzil. Theobromin natr. salyzil. intramuskulär injiziert.

Bei einer Dosis von 0,05 g Theobromin. natr. salyzil. ergaben sich die unten angeführten Werte.

Tabelle 5

0,05 g Theobromin. natr. sal.

Lfd. Nr.	Geschlecht	Gewicht	Zeit	ccm	ccm auf 1 kg	g
1	männl.	1885	40	20	10,6	0,424
2	weibl.	2295	48	24	10,4	0,418
3	weibl.	2700	70	35	12,9	0,516
4	männl.	2650	58	29	10,9	0,436
			Durchschnitt:		11,2	0,448

Maximalwert 12,9 ccm pro kg Katze, Minimalwert 10,4; Durchschnitt 11,2.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß die letale Dosis beim Theobromin bedeutend geringer ist als bei der selben Menge Coffein.

Sie betrug beim Theobromin 11,2 und beim Coffein 12,9 ccm pro kg Katze.

Bei Theobromin-Dosen von 0,25 g ergaben sich folgende Werte.

Tabelle 6

Versuche mit 0,25 g Theobromin.

Lfd. Nr.	Geschlecht	Gewicht	Zeit	ccm	ccm auf 1 kg	g
1	männl.	3340	70	35	10,4	0,416
2	weibl.	2200	50	25	11,3	0,452
3	weibl.	2900	62	31	10,6	0,424
4	weibl.	2750	56	28	10,1	0,404
		Durchschnitt:			10,6	0,424

Maximalwert 11,3 ccm pro kg Katze, Minimalwert 10,1; Durchschnitt 10,6.

Es zeigt sich, daß die Toxizität bei hohen Theobromindosen gegenüber niedrigen nur unbedeutend gestiegen ist. Bei 0,05 g Theobromin betrug der Durchschnittswert 11,2, bei 0,25 g nur 10,6. Im Vergleich zu Coffein. natr. saliz. ist die Toxizität zwischen den niedrigen und höchsten Dosen beim Theobromin wesentlich geringer. Bei Coffeindosen von 0,05 g war die durchschnittliche letale Dosis 12,9, bei 0,25 g Coff. natr. salizyl. 10,9, während bei Theobromingaben von 0,05 g die letale Dosis 11,2 und bei 0,25 g Theobromin noch 10,6 betrug. Die folgenden beiden Tabellen enthalten eine Zusammenstellung der Durchschnittswerte, die Bodeewes in Kombinationsversuchen mit Digipurat, Coffein und Theobromin und Strophantin, Coffein und Theobromin, Fasselt mit Scillaren und Coffein gefunden haben.

Zur besseren Übersicht sind die Durchschnittswerte, die sich aus den Digilanidversuchen ergeben haben, noch einmal angeführt.

Tabelle 7

Normalversuche: Durchschnitt pro kg Katze.

1.	Digilanid:	14,3 ccm
2.	Digipurat:	11,5 ccm
3.	Strophantin:	14,8 ccm
4.	Scillaren:	18,6 ccm

Tabelle 8

Versuche nach vorheriger Coffeinbehandlung.

	0,05 g	0,1 g	0,2 g	0,25 g	0,3 g	0,5 g
	ccm	ccm	ccm	ccm	ccm	ccm
1. Digilanid	12,9	11,6	—	10,9	—	—
2. Digipurat	14,4	12,2	11,8	—	—	6,1
3. Strophantin	16,0	17,0	—	15,0	—	11,3
4. Scillaren	15,9	13,3	13,5	—	11,8	—

Tabelle 9

Versuche nach vorheriger Theobrominbehandlung.

	0,05 g	0,25 g	0,5 g
	ccm	ccm	ccm
1. Digilanid	11,2	10,6	—
2. Digipurat	14,0	—	8,3
3. Strophantin	—	17,0	—

Zusammenfassung.

Aus den vergleichenden Tabellen geht eindeutig hervor, daß die Digilanid- und Scillarentoxizität durch niedrige wie auch hohe Coffeindosen erhöht wurde, die Strophantin- und Digipurattoxizität durch hohe Coffein- und Theobromindosen ebenfalls gesteigert, dagegen durch niedrige Coffein- und Theobromindosen herabgesetzt wird.

Lebenslauf.

Als Sohn des damaligen Hauptmanns im Pomm. Jägerbatl. Nr. 2 Bernard Rave und seiner Ehefrau Martha geb. Larenz wurde ich am 20. Juli 1910 in Culm (Westpr.) geboren. Im Jahre 1916 kam ich in Münster i. Westf. auf die Volksschule. Am 13. Februar 1929 erhielt ich dort am Paulinischen Gymnasium das Zeugnis der Reife. Darauf studierte ich Medizin an den Universitäten von München und Münster, wo ich im Februar 1933 die Vorprüfung und am 17. Dezember 1935 das Staatsexamen bestand. Seit dem 30. Dezember 1935 bin ich als Medizinal-Praktikant am Brüderkrankenhaus in Dortmund beschäftigt.

Bernd Rave.